






Process for the industrial synthesis of perindopril and for its principal synthesis intermediates.**Publication number:** EP0308341**Publication date:** 1989-03-22**Inventor:** VINCENT MICHEL; BALIARDA JEAN; MARCHAND BERNARD; REMOND GEORGES**Applicant:** ADIR (FR)**Classification:**

- International: C07D209/42; B01J23/00; B01J23/40; B01J23/755; C07B31/00; C07B53/00; C07B61/00; C07C67/00; C07C227/00; C07C227/18; C07C227/32; C07C229/16; C07K1/02; C07K5/02; C07K5/06; C07K14/81; A61K38/00; C07D209/00; B01J23/00; B01J23/40; B01J23/755; C07B31/00; C07B53/00; C07B61/00; C07C67/00; C07C227/00; C07C229/00; C07K1/00; C07K5/00; C07K14/81; A61K38/00; (IPC1-7): A61K37/02; C07K5/06; C07C101/18; C07D209/42





- European: C07K5/02H1A

Application number: EP19880402339 19880916**Priority number(s):** FR19870012896 19870917**Also published as:**

 US4914214 (A1)
 OA8915 (A)
 JP1110696 (A)
 FR2620709 (A1)
 EP0308341 (B1)

more >>

Cited documents:

 EP0049658
 EP0088350
 EP0116842
 EP0173199

Report a data error here

Abstract not available for EP0308341

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 88402339.1

(51) Int. Cl. 4: C 07 K 5/06
C 07 D 209/42, C 07 C 101/18
// A61K37/02

(22) Date de dépôt: 16.09.88

(30) Priorité: 17.09.87 FR 8712898

(43) Date de publication de la demande:
22.03.89 Bulletin 89/12

(64) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Demandeur: ADIR ET COMPAGNIE
22, rue Garnier
F-92201 Neuilly sur Seine (FR)

(72) Inventeur: Vincent, Michel
8 allée du Prunier Hardy
F-92220 Bagneux (FR)

Ballarda, Jean
25 avenue Jeanne d'Arc
F-92160 Anthony (FR)

Marchand, Bernard
71 rue Laveau
F-45430 Checy (FR)

Remond, Georges
9 avenue des Etats-Unis
F-78000 Versailles (FR)

Revendications pour les Etats contractants suivants: ES + GR.

(57) Procédé de synthèse industrielle du périndopril et de ses principaux intermédiaires de synthèse.

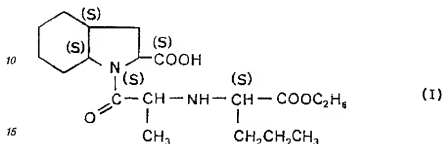
Procédé de synthèse industrielle du périndopril caractérisé en ce que l'on condense l'acide parhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), après protection du groupement carboxyle avec la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine, le produit résultant de la condensation étant ensuite soumis à déprotection du carboxyle porté par l'hétérocycle.

L'acide parhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), et la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine, sont eux-mêmes obtenus dans d'excellentes conditions respectivement à partir de l'acide indole carboxylique - 2, et de la L - alanine, tous deux industriellement disponibles.

Description

PROCÉDE DE SYNTHÈSE INDUSTRIELLE DU PERINDOPRIL ET DE SES PRINCIPAUX INTERMÉDIAIRES DE SYNTHÈSE

La présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle du perindopril de formule (I):



ou acide [[(éthoxy carbonyl) - 1 butylamine - (S)] - 2 propionyl - (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) et son sel de tert.butylamine.

Le composé de formule (I) ainsi que ses sels d'addition et plus particulièrement, son sel de tert.butylamine possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ils exercent une activité inhibitrice sur certains enzymes, comme les carboxypeptidases, les enképhalinases ou la kininase II. Ils inhibent notamment, la transformation du décapeptide angiotensine I en l'octapeptide angiotensine II, responsable dans certains cas de l'hypertension artérielle, en agissant sur l'enzyme de conversion.

L'emploi en thérapeutique de ces composés permet donc de réduire ou même supprimer l'activité de ces enzymes responsables de la maladie hypertensive ou de l'insuffisance cardiaque.

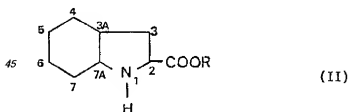
En particulier, le composé de formule (I) se distingue des autres inhibiteurs d'enzyme de conversion par l'intensité et la durée de son action.

Le composé de formule (I), sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen n° 0 049 658.

Toutefois, la préparation industrielle d'un dérivé tel que le dérivé de formule (I) nécessite une étude approfondie de toutes les étapes réactionnelles, du choix des matières premières, des réactifs, et des solvants permettant d'obtenir les rendements optima.

La demanderesse a découvert un procédé de synthèse du dérivé de formule (I) dans lequel ces conditions ont été réunies par l'utilisation d'un ensemble de techniques et procédés particulièrement intéressants.

En particulier, une des matières premières utilisables pour la préparation des composés de formule (I) est l'acide perhydroindole carboxylique - 2, décrit dans la demande de brevet européen n° 0 037 231 ou l'un de ses esters, de formule (II) :

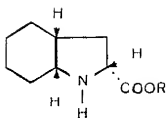


où R signifie un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle inférieur ou benzyle.

Le composé de formule (II) existe sous forme de quatre paires de racémiques :

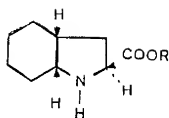
les deux épimères cis IIa et IIb,

les deux épimères trans IIc et IId,



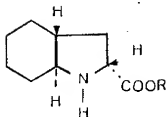
(±) IIa
cis, endo

2S, 3aS, 7aS ou 2R, 3aR, 7aR



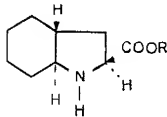
(±) IIb
cis, exo

2S, 3aR, 7aR ou 2R, 3aS, 7aS



(±) IIc
trans α

2S, 3aS, 7aR ou 2R, 3aR, 7aS

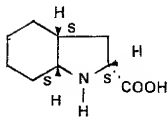


(±) IIId
trans β

2R, 3aS, 7aR ou 2S, 3aR, 7aS

La préparation d'un composé de formule (II) peut être réalisée par des techniques bien connues de l'art antérieur (EP 0 037 231, EP 0 084 164, EP 0 115 345, EP 0 173 199, EP 0 132 580).

Toutefois, l'isomère spécifiquement utilisé dans la synthèse du composé de formule (I), eu égard à sa structure est l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IIaS) :



(IIaS)

La préparation de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) peut être réalisée selon des techniques décrites dans l'art antérieur (EP 0 037 231, EP 0 115 345, EP 0 173 199, EP 0 132 580).

Certaines d'entre elles utilisent comme matière première l'acide indole carboxylique - 2 qui a l'avantage d'être une matière première facilement disponible et relativement peu onéreuse (EP 0 037 231), lequel est soumis à réduction catalytique sur rhodium pour donner un mélange des deux isomères cis endo de configuration respective (2S, 3aS, 7aS) et (2R, 3aR, 7aR).

Cependant, la séparation de l'isomère (2S, 3aS, 7aS) utile dans la synthèse du dérivé de formule (I) de l'isomère (2R, 3aR, 7aR), nécessite généralement l'emploi de méthodes dont la mise en oeuvre est particulièrement laborieuse.

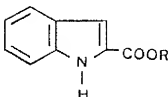
Ainsi, le brevet n° 0 037 231, pour réaliser cette séparation des isomères (2S, 3aS, 7aS) et (2R, 3aR, 7aR) (cis, endo racémique) utilise de nombreuses étapes nécessitant la synthèse du dérivé N - benzoylé, la cristallisation fractionnée du sel du diastéréoisomère avec la S α phényléthylamine, la libération des deux dérivés SSS et RRR N benzoylés, puis l'élimination du groupement benzoylé suivi d'un passage sur colonne

échangeuse d'ions et d'une recristallisation.

La demande de brevet européen n° 0 115 345 pour cette même séparation, utilise plusieurs étapes nécessitant l'estérification de la fonction acide carboxylique par l'alcool benzylique, la salification de l'amine par la N benzyloxycarbonyl - (S) phénylalanine, la séparation par cristallisation fractionnée de l'isomère S,S,S, la libération de la fonction aminée optionnellement suivie de la libération du groupement acide carboxylique.

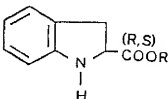
La demanderesse pour synthétiser industriellement le dérivé de formule (I), utilise un procédé original de synthèse de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) présentant également l'avantage d'utiliser comme matière première l'acide indole carboxylique - 2, mais qui n'offre pas l'inconvénient de cette laborieuse séparation des deux isomères (2S, 3aS, 7aS) et (2R, 3aR, 7aR) puisque l'acide indole carboxylique - 2 est, dans un premier temps réduit en acide indoline carboxylique - 2, pour donner un mélange d'acide indoline carboxylique 2R et 2S lesquels sont aisément séparés en une seule étape, par cristallisation fractionnée. L'isomère 2S est ensuite soumis à hydrogénation catalytique pour conduire stéréosélectivement à l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS).

Plus particulièrement, la synthèse industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) utilisée pour la synthèse industrielle du dérivé de formule (I) par la demanderesse met en oeuvre comme matière première l'acide indole carboxylique - 2, ou l'un de ses ester de formule (III) :



(III)

dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un groupement alcoyle inférieur, lequel est soumis à réduction par un procédé tel que l'utilisation du couple étain/acide chlorhydrique, préférentiellement en milieu d'alcool aliphatique inférieur, préférentiellement à température ambiante en acide indoline carboxylique - 2 (R, S) ou l'un de ses esters de formule (IV) :

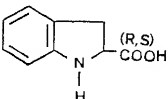


(IV)

dans laquelle R a la même signification que dans la formule (III),

qui lorsque R = H, est l'acide indoline carboxylique - 2 de formule (V),

qui lorsque R est différent de H est transformé par hydrolyse alcaline en acide indoline carboxylique - 2 de formule (V) :



(V)

constitué en fait, par un mélange de deux isomères selon que le carbone porteur du carboxyle se trouve :

- dans la configuration R (isomère R),

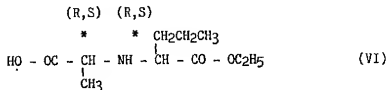
- dans la configuration S (isomère S),

mélange dont on isole l'isomère S par addition du dit mélange à une solution de (+) α méthyl benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur, pour obtenir un précipité du sel de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) avec l' α méthyl benzylamine,

qui, après filtration, est dissous dans l'eau, la solution obtenue étant alors acidifiée pour permettre la libération de l'acide indoline - 2 (S) carboxylique,

lequel après filtration et lavage, est soumis à hydrogénation catalytique, sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars, préférentiellement choisie entre 20 et 60 bars, en chauffant à une température comprise entre 30 et 100 °C, préférentiellement comprise entre 40 et 80 °C, le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel que le charbon, de façon à permettre l'obtention d'un taux maximal d'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), celui-ci étant séparé de l'isomère (2S, 3aR, 7aR) obtenu en faible proportion par une cristallisation unique dans un solvant polaire rigoureusement sélectionné parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate d'éthyle, dioxanne seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que le mélange obtenu soit monophasique.

La seconde matière première utilisée pour la synthèse du composé de formule (I), selon l'invention est le dérivé de formule (VI) :



Le composé de formule (VI) existe sous forme de quatre stéréoisomères que l'on peut désigner par (R,R) ; (R,S) ; (S,R) ou (S,S) selon la configuration des deux carbones dits asymétriques.

Or, le composé de formule (I) le plus actif est celui pour lequel les deux carbones de la chaîne latérale ont tous deux la configuration S.

C'est la raison pour laquelle le procédé de synthèse industrielle du dérivé de formule (I) selon l'invention s'intéresse exclusivement à la synthèse industrielle du composé de formule (VI) dans lequel les deux carbones asymétriques ont tous deux la configuration S.

Aucun procédé de synthèse industrielle spécifique du dérivé de formule (VI) n'a été décrit. On connaît la demande de brevet européen n° 0 117 488, très générale, qui utilise des trifluorométhane sulfonates α carboxylés. Toutefois, la stéréochimie des deux produits de départ doit être rigoureusement choisie afin d'obtenir le diastéréoisomère voulu du produit de formule (I).

Il est par ailleurs connu de l'homme de l'Art que, de façon très générale, pour permettre la séparation de diastéréoisomères obtenus au cours de synthèses où la stéréochimie des matières premières n'est pas préalablement fixée, on a recours à des techniques classiques telles que cristallisation fractionnée ou chromatographie sur colonne de silice.

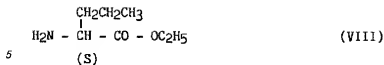
La demanderesse utilise pour la synthèse industrielle du dérivé de formule (I), un procédé de synthèse industrielle du dérivé de formule (VI) très intéressant car d'une part particulièrement simple à mettre en oeuvre, et qui d'autre part permet par un choix judicieux des réactifs (catalyseurs et solvants) utilisés l'obtention directe du diastéréoisomère (S, S) avec des rendements industriellement très intéressants.

En outre, la synthèse selon le procédé de l'invention présente l'avantage d'utiliser comme matières premières des dérivés peu coûteux, ce qui, industriellement est d'importance.

Plus particulièrement, le procédé utilisé par la demanderesse pour la synthèse industrielle du dérivé de formule (I) utilise comme produit de départ un dérivé d'acide aminé naturel, de formule (VII) :

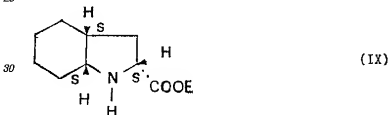


dans lequel le carbone asymétrique a la configuration S puisqu'il est bien connu de l'homme de l'Art que le carbone porteur du carboxyle des amino acides naturels a la configuration S (cystéine exceptée), que l'on traite, en présence d'un catalyseur d'estérification acide, et préférentiellement de chlorure de thionyle, par l'éthanol, industriellement disponible à bas prix, pour donner l'ester de formule (VIII) :

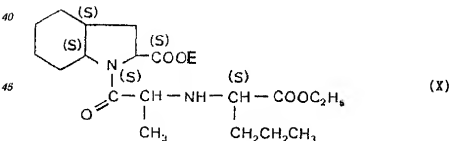


lequel est condensé sous hydrogénation catalytique, sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars, préférentiellement choisie entre 20 et 60 bars, le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel que le charbon, catalyseur soigneusement sélectionné de façon à orienter la sélectivité de la réaction, permettant ainsi l'obtention d'un taux maximal du diastéréoisomère (S, S), avec l'acide pyruvique $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{COOH}$, produit naturel, peu coûteux, industriellement disponible, pour conduire directement, après simple cristallisation dans un solvant soigneusement choisi parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate d'éthyle, dioxanne seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que le mélange obtenu soit monophasique, refroidissement et filtration, au seul diastéréoisomère (S, S) du dérivé de formule (VI).

L'étape finale de synthèse industrielle du dérivé de formule (I) selon l'invention consiste en la condensation du dérivé de formule (IIaS), dont on a protégé préalablement la fonction acide carboxylique par estérification par un alcool EOH ou E représente préférentiellement un groupement alcoyle inférieur linéaire ou ramifié ou benzylique en présence d'un catalyseur d'estérification acide, pour donner un ester de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IX) :



lequel est directement condensé au dérivé de formule (VI) en milieu alcalin en présence d'un catalyseur de synthèse peptidique comme la dicyclohexylcarbodiimide pour conduire au dérivé de formule (X) :



dans laquelle E a la même signification que dans la formule (IX), qui est soumise à déprotection du groupement carboxylique de l'hétérocycle, pour conduire au dérivé de formule (I) sous forme de base,

laquelle est dissoute dans un solvant choisi parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate d'éthyle, dioxanne seul, ou en mélange entre eux, avant addition de tert.butylamine, le sel ainsi obtenu étant cristallisé par chauffage du milieu réactionnel, filtration à chaud, refroidissement et essorage final.

L'exemple suivant illustre l'invention, mais ne la limite en aucune façon.

EXEMPLE : SYNTHÈSE INDUSTRIELLE DU SEL DE TERT.BUTYLAMINE DE L'ACIDE [ETHOXYCARBONYL] - 1 (S) BUTYLAMINO - 2 (S) PROPIONYL - 1 OCTAHYDROINDOLE CARBOXYLIQUE - 2 (2S, 3aS, 7aS)

STADE 1 : ACIDE OCTAHYDROINDOLE CARBOXYLIQUE - 2 (2S, 3aS, 7aS)**STADE 1A : Ethoxycarbonyl - 2 Indole**

Chauffer à ébullition 5 kg de carboxy - 2 indole, mis en suspension dans l'éthanol en présence d'acide sulfurique durant 8 heures. Evaporer

Evaporer l'acétate d'éthyle, reprendre la masse cristalline par l'hexane. Après essorage et séchage, on obtient 5,3 kg de cristaux.

Point de fusion : 123 - 125 °C

Microanalyse :

Calculé : C % 69,83 H % 5,86 N % 7,40

Trouvé : C % 69,56 H % 5,74 N % 7,30

Spectrométrie dans l'infrarouge :

2160 cm^{-1} (NH)

1680 cm^{-1} (acide carboxylique)

STADE 1B : Ethoxycarbonyl - 2 (R, S) indoline

Dans un réacteur mettre en suspension 10 kg d'éthoxycarbonyl - 2 indoline obtenue précédemment dans 110 litres d'éthanol chlorhydrique. Ajouter ensuite, 20 kg d'étain en grenaille. Maintenir sous agitation à température ambiante pendant 2 jours environ.

Evaporer l'éthanol, reprendre le résidu par l'eau et ajouter 110 litres de toluène. Agiter 20 minutes environ. Alcaliniser par l'ammoniaque. Décarter la phase aqueuse et l'extraire une nouvelle fois par 150 litres de toluène.

Réunir les phases toluéniques et les laver à l'eau. Décarter les phases toluéniques, filtrer. Eliminer l'eau par distillation de l'azéotrope eau toluène Refroidir et faire passer un courant d'HCl gazeux anhydre.

Refroidir. Evaporer, et laver par du toluène pur.

Poids obtenu : 10,11 kg

Rendement : 84 %

Chromatographie sur couche mince :

Solvant :

toluène : 10

acétate d'éthyle : 5

Support : silice 60 F 254 MERCK

Révélateur : UV

Rf. : 0,55

STADE 1C : Carboxy - 2 (R, S) indoline

2,15 kg d'éthoxy carbonyl - 2 (R, S) indoline en solution dans l'éthanol sont saponifiées par 12,5 litres de soude N, sous agitation pendant 24 heures. Après lavage de la solution alcaline, neutraliser par l'acide chlorhydrique concentré. Après essorage, lavage, séchage, on obtient 1,57 kg de cristaux blancs du produit attendu.

Rendement : 86 %.

Point de fusion : 188 - 189 °C

Spectrométrie dans l'infrarouge :

NH₂⁺ : 2500 - 2000 cm^{-1}

COO⁻ : 1620 cm^{-1}

STADE 1D : Carboxy - 2 (S) indoline

6,05 kg de (R, S) carboxy - 2 indoline sont ajoutés à une solution de 4,49 kg de (+) α -méthyl benzylamine dans l'éthanol anhydre. On obtient un produit précipité blanc qui, après essorage est digéré dans l'isopropanol chauffé au reflux. Après refroidissement, onessore, lave avec un peu d'isopropanol ; les cristaux blancs obtenus sont séchés : 3,68 kg.

Pouvoir rotatoire :

$[\alpha]_{25}^D = -5,3^{\circ}/c = 1\% \text{ éthanol}$

La (S) carboxy - 2 indoline est préparée avec un rendement quantitatif par dissolution de 1 kg du sel

précèdent dans 5 litres d'eau et neutralisation par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique. Ce précipité est essoré, lavé à l'eau et séché.

STADE 1E : Acide octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS)

Dans une cuve, placer 25 kg d'acide indoline carboxylique - 2 (S), précédemment obtenus dans 110 litres de méthanol. Maintenir sous agitation. Dans un mélangeur, charger le catalyseur au rhodium (5 % sec).

Dans un hydrogénateur, mettre l'agitation en route, charger la suspension méthanolique d'acide indoline carboxylique - 2 (S) en la faisant transiter par le mélangeur et rincer l'ensemble à l'eau. Chauffer à 80°C et mettre en pression d'hydrogène (30 bars).

Filtrer le catalyseur sur filtre monoplaque. Recueillir les jus hydroalcooliques dans un réacteur, et évaporer le méthanol sous vide.

Après concentration, charger 300 kg environ de dioxanne. Porter à ébullition et ajouter de d'eau jusqu'à l'obtention d'une solution. Laisser refroidir. Essorer et sécher.

On obtient 22,3 kg de cristaux.

Rendement : 86,1 %.

STADE 2 : N - [(S) CARBETHOXY - 1 BUTYL] (S) ALANINE

STADE 2A : Chlorhydrate de L - Norvalinate d'éthyle

Dans un réacteur, placer 35 kg de L - Norvaline dans 300 kg environ d'éthanol dénaturé. Introduire lentement et progressivement 60 kg environ de chlorure de thionyl.

Après un quart d'heure d'agitation, chauffer au reflux pendant 3 heures, puis évaporer l'éthanol sous vide.

Reprenre le résidu par 300 litres de cyclohexane, et porter à ébullition. Laisser refroidir, filtrer, laver au cyclohexane et sécher. On obtient 62,9 kg de chlorhydrate de L - Norvalinate d'éthyle, soit un rendement de 97,6 %.

Le produit ainsi obtenu est utilisé tel quel au stade suivant.

STADE 2B : N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] (S) alanine

Dans une cuve équipée d'un agitateur placer 4,5 kg de chlorhydrate de L - Norvalinate d'éthyle obtenu au stade précédent, et environ 110 litres d'eau.

Alcaliniser, verser ensuite très progressivement 23 kg d'acide pyruvique dans la solution précédemment obtenue et agiter le milieu réactionnel pendant 30 minutes.

Placer dans un appareil à hydrogérer du charbon palladié à 5% en suspension dans l'eau et la solution alcaline de L - Norvalinate d'éthyle précédemment obtenue.

Hydrogérer sous pression (30 bars) à température ambiante pendant une journée environ.

Filtrer sous vide, et évaporer le filtrat sous pression réduite, essorer et sécher. Traiter le résidu obtenu par de l'éthanol ; éliminer l'insoluble, constitué de chlorure de sodium, par filtration et le rincer à l'éthanol. Réunir les solutions éthanoliques ; évaporer l'éthanol sous pression réduite et, cristalliser le résidu dans l'acétonitrile. On obtient 34,3 kg de N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine, soit un rendement de 63,9%.

STADE 3 : SEL DE TERT.BUTYLAMINE DE L'ACIDE [[(ETHOXYCARBONYL) - 1 BUTYLAMINO - (S)] - 2 PROPIONYL - (S)] - 1 OCTANHDROINDOLE CARBOXYLIQUE - 2 (2S, 3aS, 7aS)

STADE 3A : Para toluène sulfonate de l'ester benzylque de l'acide octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS)

Dans un réacteur de 30 litres, chauffer à reflux 12,5 kg d'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), 50 kg d'acide para toluène sulfonique et 14,2 kg d'alcool benzylque et 38,4 kg de toluène en éliminant l'eau formée à l'aide d'un décanteur en continu. Lorsqu'il ne décanse plus d'eau, refroidir, essorer le précipité formé, et sécher.

Rendement : 91,3 %

STADE 3B : Ester benzylque de l'acide [[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS)

Dans une suspension de 5 kg environ de para toluène sulfonate de l'ester benzylque de l'acide octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) dans 60 kg environ d'acétate d'éthyle, ajouter 3,5 kg environ de triéthylamine puis 6 kg environ d'hydroxy - 1 benzotriazole, 7,5 kg environ de N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine obtenue au stade 2 et 7,0 kg environ de dicyclohexyl carbodimide.

Agiter, en refroidissant légèrement pendant 3 heures environ, puis filtrer la dicyclohexylurée formée par

filtration et laver la phase organique par l'eau. La phase organique séchée est évaporée à sec.
Rendement : 92,3 %

STADE 3C : Acide {[[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS)}

Dans un hydrogénateur, dissoudre 14 kg d'ester benzyle de l'acide {[[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS)}, obtenu au stade précédent dans le cyclohexane.

Ajouter le charbon palladié à 5 %, et 50 litres d'eau environ. Hydrogéner à température et pression ordinaires jusqu'à absorption du volume théorique d'hydrogène. Filtrer, laver l'insoluble au cyclohexane, décarter la phase organique, et laver la phase aqueuse à nouveau au cyclohexane. Isoler le produit par lyophilisation de la phase aqueuse.

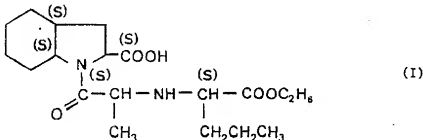
STADE 3D : Sel de tert.butylamine de l'acide {[[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS)}

Dans un réacteur placer 140 litres environ d'acétate d'éthyle et 10 kg d'acide {[[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 de l'acide octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS)} obtenu précédemment. Additionner progressivement 2,20 kg environ de tert.butylamine, porter à reflux jusqu'à dissolution totale ; filtrer. Refroidir, filtrer et sécher.

Rendement : 95 %

Revendications

1/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS)} de formule (I) :

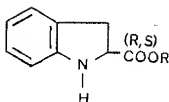


caractérisé en ce que premièrement l'on soumet à :
d'une part, l'acide indole carboxylique - 2, ou de l'un de ses esters de formule (II) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alcoyle inférieur à réduction par un procédé tel que l'utilisation du couple étain/acide chlorhydrique en acide indoline carboxylique - 2 (R, S) ou en l'un de ses esters de formule (IV) :

5



(IV)

10

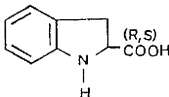
dans laquelle R a la même signification que dans la formule (III),

qui, lorsque R = H est l'acide indoline carboxylique - 2 ;

ou

qui, lorsque R est différent de H, est transformé par hydrolyse alcaline en acide indoline carboxylique - 2 de formule (V) :

15



(V)

25

constitué en fait, par un mélange de deux isomères selon que le carbone porteur du carboxyle se trouve :

- dans la configuration R (isomère R),

- dans la configuration S (isomère S),

30

mélange dont on isole l'isomère S par addition du dit mélange à une solution de α méthyl benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur, pour obtenir un précipité du sel de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) avec l' α méthyl benzylamine,

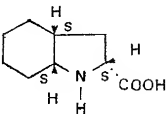
qui, après filtration, est dissous dans l'eau, la solution obtenue étant alors acidifiée pour permettre la libération de l'acide indoline carboxylique - 2 (S),

35

lequel après filtration et lavage, est soumis à hydrogénation catalytique, sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars, préférentiellement choisie entre 20 et 60 bars, en chauffant à une température comprise entre 30 et 100 °C, préférentiellement comprise entre 40 et 80 °C,

le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel que le charbon, de façon à permettre l'obtention d'un taux maximal d'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IIaS)

40



(IIaS)

50

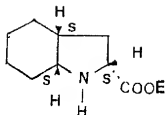
celui-ci étant séparé de l'isomère (2S, 3aR, 7aR) obtenu en faible proportion par une cristallisation unique dans un solvant polaire rigoureusement sélectionné parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate d'éthyle, dioxanne seul ou en mélange à l'eau ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que le mélange obtenu soit monophasique,

55

la fonction acide carboxylique du dérivé de formule (IIaS) étant alors protégée par estérification par un alcool EOH ou E représente un groupement alcoyle inférieur linéaire ou ramifié ou le groupement benzyle, en présence d'un catalyseur acide d'estérification pour donner un ester de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IX) :

60

65

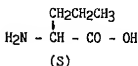


(IX)

5

10

d'autre part, la L - Norvaline de formule (VII) :

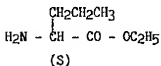


(VII)

15

20

dans lequel le carbone asymétrique a la configuration S, à estérification par l'éthanol en présence d'un catalyseur acide, pour donner l'ester de formule (VIII) :

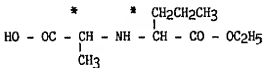


(VIII)

25

30

lequel est condensé sous hydrogénation catalytique, sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars, le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel que le charbon, catalyseur soigneusement sélectionné de façon à orienter la sélectivité de la réaction, avec l'acide pyruvique $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{COOH}$, pour conduire directement, après simple cristallisation dans un solvant soigneusement choisi parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate d'éthyle, dioxanne seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que le mélange obtenu soit monophasique, refroidissement et filtration, au seul diastéréoisomère (S, S) de la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VI) :



(VI)

45

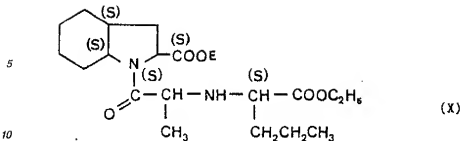
deuxièmement, en ce que l'on condense le dérivé de formule (VI), avec le dérivé de formule (IX), en milieu alcalin en présence d'un catalyseur de synthèse peptidique comme la dicyclohexylcarbodiimide en présence d'hydroxy - 1 benzotriazole pour conduire au dérivé de formule (X) :

50

55

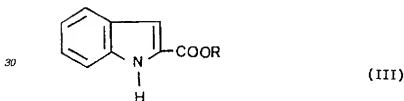
60

65

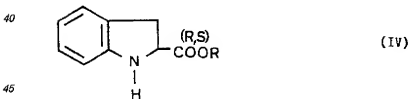


15 dans laquelle E a la même signification que dans la formule (IX),
 qui est soumis à déprotection du groupement carboxylique de l'hétérocycle pour conduire au dérivé de
 formule (I) sous forme de base,
 laquelle est dissoute dans un solvant choisi parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate
 d'éthyle, dioxanne seul, ou en mélange entre eux, avant addition de tert.butylamine,
 le sel ainsi obtenu étant cristallisé par chauffage du milieu réactionnel, filtration à chaud, refroidissement
 et essorage final.

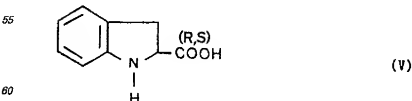
20 2/ Procédé de synthèse industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), utile
 dans la synthèse du sel de tert.butylamine de l'acide [[(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl
 (S)] - 1 de l'acide octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), caractérisé en ce que l'on soumet
 l'acide indole carboxylique - 2, ou de l'un de ses esters de formule (III)



35 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alcoyle inférieur,
 à réduction par un procédé tel que l'utilisation du couple étain/acide chlorhydrique en acide indoline
 carboxylique - 2 (R, S) ou en l'un de ses esters de formule (IV) :



50 dans laquelle R a la même signification que dans la formule (III),
 qui lorsque R = H est utilisé tel quel dans le stade suivant,
 qui, lorsque R est différent de H, est transformé par hydrolyse alcaline en acide indoline carboxylique - 2
 de formule (V) :



65 constitué en fait, par un mélange de deux isomères selon que le carbone porteur du carboxyle se trouve :
 - dans la configuration R (isomère R),

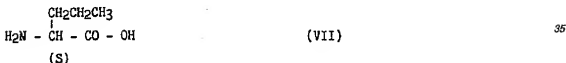
- dans la configuration S (isomère S),
 mélange dont on isole l'isomère S par addition du dit mélange à une solution de (+) α méthyl
 benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur, pour obtenir un précipité du sel de l'acide indoline
 carboxylique - 2 (S) avec l' α méthyl benzylamine,
 qui, après filtration, est dissous dans l'eau, la solution obtenue étant alors acidifiée pour permettre la
 libération de l'acide indoline carboxylique - 2 (S),
 lequel après filtration et lavage, est soumis à hydrogénation catalytique,
 sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars, préférentiellement choisie entre 20 et 60
 bars,
 en chauffant à une température comprise entre 30 et 100 °C, préférentiellement comprise entre 40 et 80
 °C,

le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel
 que le charbon, de façon à permettre l'obtention d'un taux maximal d'acide perhydroindole
 carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IIaS),
 celui-ci étant séparé de l'isomère (2S, 3aR, 7aR) obtenu en faible proportion par une cristallisation unique
 dans un solvant polaire rigoureusement sélectionné parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile,
 acétate d'éthyle, dioxanne seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que
 le mélange obtenu soit monophasique.

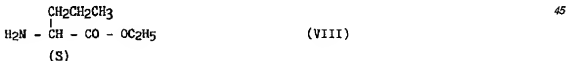
3/ Procédé de synthèse industrielle de la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VI) :



dans lequel les deux carbones asymétriques ont la configuration S, utile dans la synthèse du sel de
 tert.butylamine de l'acide [[[éthoxycarbonyl] - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 de l'acide
 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS),
 caractérisé en ce que l'on soumet la L - Norvaline de formule (VII) :



dans lequel le carbone asymétrique a la configuration S,
 à estérification par l'éthanol en présence d'un catalyseur acide,
 pour donner l'ester de formule (VIII) :



lequel est condensé sous hydrogénation catalytique,
 sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars,
 le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel
 que le charbon,
 catalyseur soigneusement sélectionné de façon à orienter la sélectivité de la réaction,
 avec l'acide pyruvique $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{COOH}$, pour conduire directement, après simple cristallisation dans un
 solvant soigneusement choisi parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate d'éthyle, dioxanne
 seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que le mélange obtenu soit
 monophasique, refroidissement et filtration,
 au seul diastéréoisomère (S, S) du dérivé de formule (VI).

4/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide [[[éthoxycarbonyl] - 1
 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon la
 revendication 1, caractérisé en ce que la réduction de l'acide indole carboxylique - 2, ou de l'un de ses
 esters en acide indoline carboxylique - 2 ou en l'un de ses esters s'effectue par le couple étain/acide
 chlorhydrique à température ambiante.

5/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (\text{S})] - 2 \text{ propionyl} (\text{S}) - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2\text{S}, 3\text{aS}, 7\text{aS})\}$, selon l'une des revendications 1 ou 4, caractérisé en ce que la réduction de l'acide indoline carboxylique - 2 (2S) s'effectue en utilisant le charbon rhodié à 5 % comme catalyseur.

6/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (\text{S})] - 2 \text{ propionyl} (\text{S}) - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2\text{S}, 3\text{aS}, 7\text{aS})\}$, selon l'une des revendications 1, 4 ou 5, caractérisé en ce que la recristallisation ayant pour but d'isoler l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) à partir du mélange réactionnel obtenu après réduction catalytique de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) s'effectue en utilisant comme solvant le mélange dioxanne-eau.

7/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (\text{S})] - 2 \text{ propionyl} (\text{S}) - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2\text{S}, 3\text{aS}, 7\text{aS})\}$, selon l'une des revendications 1, 4, 5 ou 6, caractérisé en ce que la séparation de l'acide indoline carboxylique - 2 (2S) du mélange des deux isomères de l'acide indoline carboxylique - 2 (R, S) est réalisée par addition du dil-mélange à une solution de (+) α méthyl benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur pour obtenir un précipité du sel de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) avec la (+) α méthyl benzylamine.

8/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (\text{S})] - 2 \text{ propionyl} (\text{S}) - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2\text{S}, 3\text{aS}, 7\text{aS})\}$, selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6 ou 7, caractérisé en ce que la cristallisation du sel de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) avec la (+) α méthyl benzylamine est effectuée dans l'isopropanol.

9/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (\text{S})] - 2 \text{ propionyl} (\text{S}) - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2\text{S}, 3\text{aS}, 7\text{aS})\}$, selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7 ou 8, caractérisé en ce que la réduction de l'acide indole carboxylique - 2, ou de l'un de ses esters en acide indoline carboxylique - 2 ou en l'un de ses esters s'effectue par le couple étain/acide chlorhydrique en milieu d'alcool aliphatique inférieur.

10/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (\text{S})] - 2 \text{ propionyl} (\text{S}) - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2\text{S}, 3\text{aS}, 7\text{aS})\}$, selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9, caractérisé en ce que la condensation de l'acide pyruvique avec l'ester éthylrique de la L-Norvaline sous hydrogénation, s'effectue sous une pression d'hydrogène comprise entre 20 et 60 bars.

11/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (\text{S})] - 2 \text{ propionyl} (\text{S}) - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2\text{S}, 3\text{aS}, 7\text{aS})\}$, selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 caractérisé en ce que la condensation de l'acide pyruvique avec l'ester éthylrique de la L-Norvaline sous hydrogénation, s'effectue à température ordinaire.

12/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (\text{S})] - 2 \text{ propionyl} (\text{S}) - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2\text{S}, 3\text{aS}, 7\text{aS})\}$, selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, caractérisé en ce que la condensation de l'acide pyruvique avec l'ester éthylrique de la L-Norvaline sous hydrogénation s'effectue dans l'eau.

13/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (\text{S})] - 2 \text{ propionyl} (\text{S}) - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2\text{S}, 3\text{aS}, 7\text{aS})\}$, selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12 caractérisé en ce que la protection de la fonction acide carboxylique de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) préalable à la condensation de ce dernier avec la N-[(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VIII) s'effectue par l'alcool benzylque.

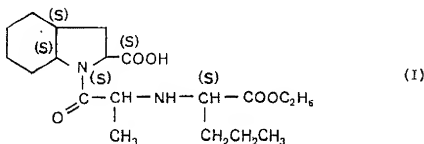
14/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (\text{S})] - 2 \text{ propionyl} (\text{S}) - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2\text{S}, 3\text{aS}, 7\text{aS})\}$, selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, caractérisé en ce que la protection de la fonction acide carboxylique de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) préalable à la condensation de ce dernier avec la N-[(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VIII) s'effectue par l'alcool benzylque, en utilisant comme catalyseur l'acide para toluène sulfonique.

15/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (\text{S})] - 2 \text{ propionyl} (\text{S}) - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2\text{S}, 3\text{aS}, 7\text{aS})\}$, selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ou 14, caractérisé en ce que la déprotection de la fonction acide carboxylique de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) faisant suite à la condensation de ce dernier avec la N-[(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VIII) s'effectue par hydrogénation catalytique.

16/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (\text{S})] - 2 \text{ propionyl} (\text{S}) - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2\text{S}, 3\text{aS}, 7\text{aS})\}$, selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15, caractérisé en ce que la déprotection de la fonction acide carboxylique de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) faisant suite à la condensation de ce dernier avec la N-[(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VIII) s'effectue par hydrogénation catalytique à température et pression ambiantes, en présence de charbon palladié.

Revendications pour l'Etat contractant suivant : GR

1/ Procédé de synthèse Industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (\text{S})] - 2 \text{ propionyl} (\text{S})\} - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2\text{S}, 3\text{aS}, 7\text{aS})$ de formule (I) :

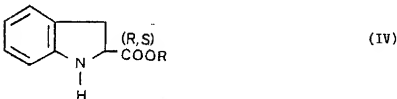


caractérisé en ce que premièrement l'on soumet :

d'une part, l'acide indole carboxylique - 2, ou de l'un de ses esters de formule (III) :



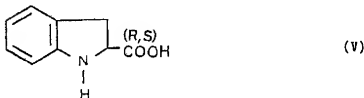
dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alcoyle inférieur à réduction par un procédé tel que l'utilisation du couple étain/acide chlorhydrique en acide indoline carboxylique - 2 (R, S) ou en l'un de ses esters de formule (IV) :



dans laquelle R a la même signification que dans la formule (III),
qui, lorsque R = H est l'acide indoline carboxylique - 2 ;

ou

qui, lorsque R est différent de H, est transformé par hydrolyse alcaline en acide indoline carboxylique - 2 de formule (V) :

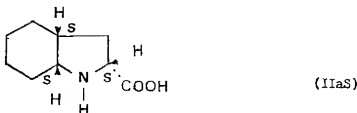


constitué en fait, par un mélange de deux isomères selon que le carbone porteur du carboxyl se trouve :

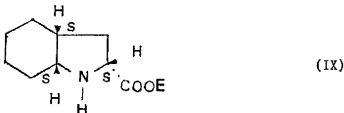
- dans la configuration R (isomère R),
- dans la configuration S (isomère S),

mélange dont on isole l'isomère S par addition du dit mélange à une solution de (+) α méthyl benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur, pour obtenir un précipité du sel de l'acide indoline

carboxylique - 2 (S) avec l' α méthyl benzylamine, qui, après filtration, est dissous dans l'eau, la solution obtenue étant alors acidifiée pour permettre la libération de l'acide indoline carboxylique - 2 (S), lequel après filtration et lavage, est soumis à hydrogénation catalytique, sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars, préférentiellement choisie entre 20 et 60 bars, en chauffant à une température comprise entre 30 et 100 °C, préférentiellement comprise entre 40 et 80 °C, le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel que le charbon, de façon à permettre l'obtention d'un taux maximal d'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IIaS)



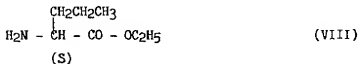
celui-ci étant séparé de l'isomère (2S, 3aR, 7aR) obtenu en faible proportion par une cristallisation unique dans un solvant polaire rigoureusement sélectionné parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate d'éthyle, dioxane seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que le mélange obtenu soit monophasique, la fonction acide carboxylique du dérivé de formule (IIaS) étant alors protégée par estérification par un alcool EO_H ou E représente un groupement alcoyle inférieur linéaire ou ramifié ou le groupement benzyle, en présence d'un catalyseur acide d'estérification pour donner un ester de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IX) :



d'autre part, la L - Norvaline de formule (VII) :

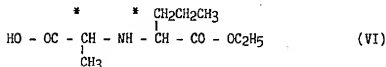


dans lequel le carbone asymétrique a la configuration S, à estérification par l'éthanol en présence d'un catalyseur acide, pour donner l'ester de formule (VIII) :

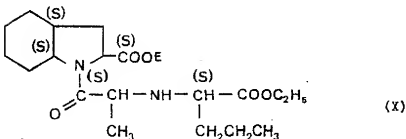


lequel est condensé sous hydrogénation catalytique, sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars, le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel que le charbon,

catalyseur soigneusement sélectionné de façon à orienter la sélectivité de la réaction, avec l'acide pyruvique $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{COOH}$, pour conduire directement, après simple cristallisation dans un solvant soigneusement choisi parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate d'éthyle, dioxane seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que le mélange obtenu soit monophasique, refroidissement et filtration, au seul diastéréoisomère (S, S) de la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VI) :



deuxièmement, en ce que l'on condense le dérivé de formule (VI), avec le dérivé de formule (IX), en milieu alcalin en présence d'un catalyseur de synthèse peptidique comme la dicyclohexylcarbodiimide en présence d'hydroxy - 1 benzotriazole pour conduire au dérivé de formule (X) :

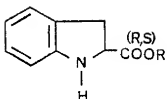


dans laquelle E a la même signification que dans la formule (IX), qui est soumis à déprotection du groupement carboxylique de l'hétérocycle pour conduire au dérivé de formule (I) sous forme de base, laquelle est dissoute dans un solvant choisi parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate d'éthyle, dioxane seul, ou en mélange entre eux, avant addition de tert.butylamine, le sel ainsi obtenu étant cristallisé par chauffage du milieu réactionnel, filtration à chaud, refroidissement et essorage final.

2/ Procédé de synthèse industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), utile dans la synthèse du sel de tert.butylamine de l'acide [[[éthoxycarbonyl] - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 de l'acide octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), caractérisé en ce que l'on soumet l'acide indole carboxylique - 2, ou de l'un de ses esters de formule (III)

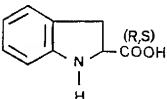


dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alcoyle inférieur, à réduction par un procédé tel que l'utilisation du couple étain/acide chlorhydrique en acide indoline carboxylique - 2 (R, S) ou en l'un de ses esters de formule (IV) :



(IV)

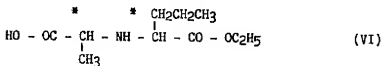
dans laquelle R a la même signification que dans la formule (III),
 qui lorsque R = H est utilisé tel quel dans le stade suivant,
 qui, lorsque R est différent de H, est transformé par hydrolyse alcaline en acide indoline carboxylique - 2
 de formule (V) :



(V)

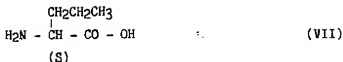
constitué en fait, par un mélange de deux isomères selon que le carbone porteur du carboxyle se trouve :
 - dans la configuration R (isomère R),
 - dans la configuration S (isomère S),
 mélange dont on isole l'isomère S par addition du dit mélange à une solution de (+) α méthyl
 benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur, pour obtenir un précipité du sel de l'acide indoline
 carboxylique - 2 (S) avec l' α méthyl benzylamine,
 qui, après filtration, est dissous dans l'eau, la solution obtenue étant alors acidifiée pour permettre la
 libération de l'acide indoline carboxylique - 2 (S),
 lequel après filtration et lavage, est soumis à hydrogénation catalytique,
 sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars, préférentiellement choisie entre 20 et 60
 bars,
 en chauffant à une température comprise entre 30 et 100 °C, préférentiellement comprise entre 40 et 80
 °C,
 le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel
 que le charbon, de façon à permettre l'obtention d'un taux maximal d'acide parhydroindole
 carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IIaS),
 celui-ci étant séparé de l'isomère (2S, 3aR, 7aR) obtenu en faible proportion par une cristallisation unique
 dans un solvant polaire rigoureusement sélectionné parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile,
 acétate d'éthyle, dioxane seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que
 le mélange obtenu soit monophasique.

3/ Procédé de synthèse industrielle de la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VI) :



(VI)

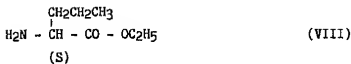
dans lequel les deux carbones asymétriques ont la configuration S, utile dans la synthèse du sel de
 tert.butylamine de l'acide [(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S) - 1 de l'acide
 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS),
 caractérisé en ce que l'on soumet la L - Norvaline de formule (VII) :



5

dans lequel le carbone asymétrique a la configuration S,
à estérification par l'éthanol en présence d'un catalyseur acide,
pour donner l'ester de formule (VIII) :

10



15

lequel est condensé sous hydrogénation catalytique,
sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars,
le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel
que le charbon,
catalyseur soigneusement sélectionné de façon à orienter la sélectivité de la réaction,
avec l'acide pyruvique $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{COOH}$, pour conduire directement, après simple cristallisation dans un
solvant soigneusement choisi parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate d'éthyle, dioxanne
seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que le mélange obtenu soit
monophasique, refroidissement et filtration,
au seul diastéréoisomère (S, S) du dérivé de formule (VI).

20

4/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1
butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon la
revendication 1, caractérisé en ce que la réduction de l'acide indole carboxylique - 2, ou de l'un de ses
esters en acide indoline carboxylique - 2 ou en l'un de ses esters s'effectue par le couple étain/acide
chlorhydrique à température ambiante.

25

30

5/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1
butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des
revendications 1 ou 4, caractérisé en ce que la réduction de l'acide indoline carboxylique - 2 (2S)
s'effectue en utilisant le charbon rhodié à 5 % comme catalyseur.

35

6/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1
butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des
revendications 1, 4 ou 5, caractérisé en ce que la recristallisation ayant pour but d'isoler l'acide
perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) à partir du mélange réactionnel obtenu après réduction
catalytique de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) s'effectue en utilisant comme solvant le mélange
dioxanne-eau.

40

7/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1
butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des
revendications 1, 4, 5 ou 6, caractérisé en ce que la séparation de l'acide indoline carboxylique - 2 (2S) du
mélange des deux isomères de l'acide indoline carboxylique - 2 (R, S) est réalisée par addition du
dit-mélange à une solution de (+) α méthyl benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur pour obtenir
un précipité du sel de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) avec la (+) α méthyl benzylamine.

45

8/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1
butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des
revendications 1, 4, 5, 6 ou 7, caractérisé en ce que la cristallisation du sel de l'acide indoline
carboxylique - 2 (S) avec la (+) α méthyl benzylamine est effectuée dans l'isopropanol.

50

9/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1
butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des
revendications 1, 4, 5, 6, 7 ou 8, caractérisé en ce que la réduction de l'acide indole carboxylique - 2, ou de
l'un de ses esters en acide indoline carboxylique - 2 ou en l'un de ses esters s'effectue par le couple
étain/acide chlorhydrique en milieu d'alcool aliphatique inférieur.

55

10/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1
butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des
revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9, caractérisé en ce que la condensation de l'acide pyruvique avec l'ester
éthylque de la L-Norvaline sous hydrogénation, s'effectue sous une pression d'hydrogène comprise
entre 20 et 60 bars.

60

11/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide {[(éthoxycarbonyl) - 1
butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon l'une des

65

revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 caractérisé en ce que la condensation de l'acide pyruvique avec l'ester éthylique de la L-Norvaline sous hydrogénation, s'effectue à température ordinaire.

12/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (\text{S})] - 2 \text{ propionyl} (\text{S})\} - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2\text{S}, 3\text{aS}, 7\text{aS})$, selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, caractérisé en ce que la condensation de l'acide pyruvique avec l'ester éthylique de la L-Norvaline sous hydrogénation s'effectue dans l'eau.

13/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (\text{S})] - 2 \text{ propionyl} (\text{S})\} - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2\text{S}, 3\text{aS}, 7\text{aS})$, selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12 caractérisé en ce que la protection de la fonction acide carboxylique de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) préalable à la condensation de ce dernier avec la N - $\{[(\text{S}) \text{ carbéthoxy} - 1 \text{ butyl}] - (\text{S}) \text{ alanine de formule (VIII)}\}$ s'effectue par l'alcool benzyle.

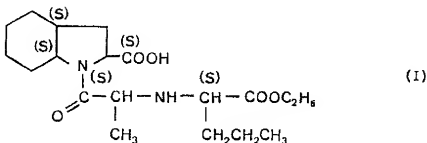
14/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (\text{S})] - 2 \text{ propionyl} (\text{S})\} - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2\text{S}, 3\text{aS}, 7\text{aS})$, selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, caractérisé en ce que la protection de la fonction acide carboxylique de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) préalable à la condensation de ce dernier avec la N - $\{[(\text{S}) \text{ carbéthoxy} - 1 \text{ butyl}] - (\text{S}) \text{ alanine de formule (VIII)}\}$ s'effectue par l'alcool benzyle, en utilisant comme catalyseur l'acide para toluène sulfonique.

15/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (\text{S})] - 2 \text{ propionyl} (\text{S})\} - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2\text{S}, 3\text{aS}, 7\text{aS})$, selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ou 14, caractérisé en ce que la déprotection de la fonction acide carboxylique de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) faisant suite à la condensation de ce dernier avec la N - $\{[(\text{S}) \text{ carbéthoxy} - 1 \text{ butyl}] - (\text{S}) \text{ alanine de formule (VIII)}\}$ s'effectue par hydrogénation catalytique.

16/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (\text{S})] - 2 \text{ propionyl} (\text{S})\} - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2\text{S}, 3\text{aS}, 7\text{aS})$, selon l'une des revendications 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15, caractérisé en ce que la déprotection de la fonction acide carboxylique de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) faisant suite à la condensation de ce dernier avec la N - $\{[(\text{S}) \text{ carbéthoxy} - 1 \text{ butyl}] - (\text{S}) \text{ alanine de formule (VIII)}\}$ s'effectue par hydrogénation catalytique à température et pression ambiantes, en présence de charbon palladié.

Revendications pour l'Etat contactant suivant: ES

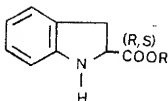
1/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (\text{S})] - 2 \text{ propionyl} (\text{S})\} - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2\text{S}, 3\text{aS}, 7\text{aS})$ de formule (I) :



caractérisé en ce que premièrement l'on soumet :
à réduction par un procédé tel que l'utilisation du couple étain/acide chlorhydrique en acide indoline carboxylique - 2 (R, S) ou en l'un de ses esters de formule (III) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alcoyle inférieur à réduction par un procédé tel que l'utilisation du couple étain/acide chlorhydrique en acide indoline carboxylique - 2 (R, S) ou en l'un de ses esters de formule (IV) :



(IV)

5

dans laquelle R a la même signification que dans la formule (III),

10

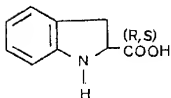
qui, lorsque R = H est l'acide indoline carboxylique - 2 ;

ou

qui, lorsque R est différent de H, est transformé par hydrolyse alcaline en acide indoline carboxylique - 2

de formule (V) :

15



(V)

20

25

constitué en fait, par un mélange de deux isomères selon que le carbone porteur du carboxyl se trouve :

- dans la configuration R (isomère R),

- dans la configuration S (isomère S),

mélange dont on isole l'isomère S par addition du dit mélange à une solution de (+) α méthyl benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur, pour obtenir un précipité du sel de l'acide indoline carboxylique - 2 (S) avec l'α méthyl benzylamine,

30

qui, après filtration, est dissous dans l'eau, la solution obtenue étant alors acidifiée pour permettre la libération de l'acide indoline carboxylique - 2 (S),

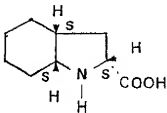
35

lequel après filtration et lavage, est soumis à hydrogénation catalytique, sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars, préférentiellement choisie entre 20 et 60 bars, en chauffant à une température comprise entre 30 et 100 °C, préférentiellement comprise entre 40 et 80 °C,

le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel que le charbon, de façon à permettre l'obtention d'un taux maximal d'acide perhydroindole

40

carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IIaS)



(IIaS)

45

50

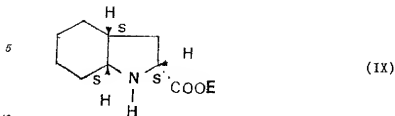
celui-ci étant séparé de l'isomère (2S, 3aR, 7aR) obtenu en faible proportion par une cristallisation unique dans un solvant polaire rigoureusement sélectionné parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate d'éthyle, dioxane seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que le mélange obtenu soit monophasique,

55

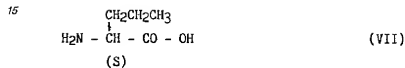
la fonction acide carboxylique du dérivé de formule (IIaS) étant alors protégée par estérification par un alcool EOH ou E représente un groupement alcoyle inférieur linéaire ou ramifié ou le groupement benzyle, en présence d'un catalyseur acide d'estérification pour donner un ester de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IX) :

60

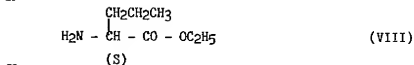
65



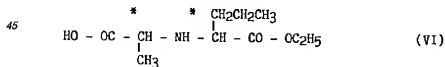
d'autre part, la L - Norvaline de formule (VII) :



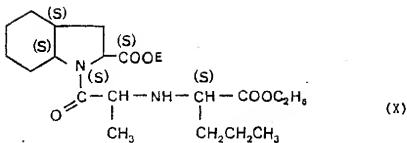
dans lequel le carbone asymétrique a la configuration S,
à estérification par l'éthanol en présence d'un catalyseur acide,
pour donner l'ester de formule (VIII) :



lequel est condensé sous hydrogénation catalytique,
sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars,
le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel
que le charbon,
catalyseur soigneusement sélectionné de façon à orienter la sélectivité de la réaction,
avec l'acide pyruvique $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{COOH}$, pour conduire directement, après simple cristallisation dans un
solvant soigneusement choisi parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate d'éthyle, dioxane
seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que le mélange obtenu soit
monophasique, refroidissement et filtration,
au seul diastéréoisomère (S, S) de la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VI) :



deuxièmement, en ce que l'on condense le dérivé de formule (VI), avec le dérivé de formule (IX), en milieu
alcalin en présence d'un catalyseur de synthèse peptidique comme la dicyclohexylcarbodiimide en
présence d'hydroxy - 1 benzotriazole pour conduire au dérivé de formule (X) :



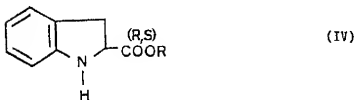
dans laquelle E a la même signification que dans la formule (IX), qui est soumis à déprotection du groupement carboxylique de l'hétérocycle pour conduire au dérivé de formule (I) sous forme de base,

laquelle est dissoute dans un solvant choisi parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate d'éthyle, dioxanne seul, ou en mélange entre eux, avant addition de tert.butylamine, le sel ainsi obtenu étant cristallisé par chauffage du milieu réactionnel, filtration à chaud, refroidissement et essorage final.

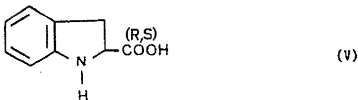
2/ Procédé de synthèse industrielle de l'acide perhydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), utile dans la synthèse du sel de tert.butylamine de l'acide [(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S) - 1 de l'acide octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), caractérisé en ce que l'on soumet l'acide indole carboxylique - 2, ou de l'un de ses esters de formule (III)



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alcoyle inférieur, à réduction par un procédé tel que l'utilisation du couple étain/acide chlorhydrique en acide indoline carboxylique - 2 (R, S) ou en l'un de ses esters de formule (IV) :



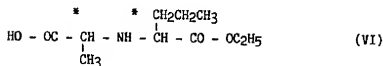
dans laquelle R a la même signification que dans la formule (III), qui lorsque R = H est utilisé tel quel dans le stade suivant, qui, lorsque R est différent de H, est transformé par hydrolyse alcaline en acide indoline carboxylique - 2 de formule (V) :



constitué en fait, par un mélange de deux isomères selon que le carbone porteur du carboxyle se trouve :
- dans la configuration R (isomère R),

- dans la configuration S (isomère S),
 mélange dont on isole l'isomère S par addition du dit mélange à une solution de (+) α méthyl
 benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur, pour obtenir un précipité du sel de l'acide indoline
 carboxylique - 2 (S) avec l'α méthyl benzylamine,
 qui, après filtration, est dissous dans l'eau, la solution obtenue étant alors acidifiée pour permettre la
 libération de l'acide indoline carboxylique - 2 (S),
 lequel après filtration et lavage, est soumis à hydrogénation catalytique,
 sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars, préférentiellement choisie entre 20 et 60
 bars,
 en chauffant à une température comprise entre 30 et 100 °C, préférentiellement comprise entre 40 et 80
 °C,
 le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel
 que le charbon, de façon à permettre l'obtention d'un taux maximal d'acide perhydroindole
 carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS) de formule (IIaS),
 celui-ci étant séparé de l'isomère (2S, 3aR, 7aR) obtenu en faible proportion par une cristallisation unique
 dans un solvant polaire rigoureusement sélectionné parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile,
 acétate d'éthyle, dioxanne seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que
 le mélange obtenu soit monophasique.

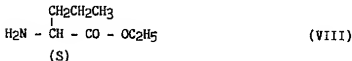
3/ Procédé de synthèse industrielle de la N - [(S) carbéthoxy - 1 butyl] - (S) alanine de formule (VI) :



dans lequel les deux carbones asymétriques ont la configuration S, utile dans la synthèse du sel de
 tert.butylamine de l'acide [(éthoxycarbonyl) - 1 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 de l'acide
 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS),
 caractérisé en ce que l'on soumet la L - Norvaline de formule (VII) :



dans lequel le carbone asymétrique a la configuration S,
 à estérification par l'éthanol en présence d'un catalyseur acide,
 pour donner l'ester de formule (VIII) :



lequel est condensé sous hydrogénation catalytique,
 sous une pression d'hydrogène comprise entre 10 et 150 bars,
 le catalyseur étant choisi parmi le rhodium, le palladium, le platine ou le nickel en mélange à un support tel
 que le charbon,
 catalyseur soigneusement sélectionné de façon à orienter la sélectivité de la réaction,
 avec l'acide pyruvique $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{COOH}$, pour conduire directement, après simple cristallisation dans un
 solvant soigneusement choisi parmi alcool aliphatique inférieur, acétonitrile, acétate d'éthyle, dioxanne
 seul ou en mélange à l'eau, ou en mélange entre eux et à l'eau, à condition que le mélange obtenu soit
 monophasique, refroidissement et filtration,
 au seul diastéréoisomère (S, S) du dérivé de formule (VI).

4/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide [(éthoxycarbonyl) - 1
 butylamino - (S)] - 2 propionyl (S)] - 1 octahydroindole carboxylique - 2 (2S, 3aS, 7aS), selon la
 revendication 1, caractérisé en ce que la réduction de l'acide indole carboxylique - 2, ou de l'un de ses
 esters en acide indoline carboxylique - 2 ou en l'un de ses esters s'effectue par le couple étain/acide
 chlorhydrique à température ambiante.

5/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (S)] - 2 \text{ propionyl} (S)] - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2S, 3aS, 7aS), \text{ selon l'une des revendications } 1 \text{ ou } 4, \text{ caractérisé en ce que la réduction de l'acide indoline carboxylique} - 2 (2S) \text{ s'effectue en utilisant le charbon rhodé à } 5 \text{ \% comme catalyseur.}$

6/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (S)] - 2 \text{ propionyl} (S)] - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2S, 3aS, 7aS), \text{ selon l'une des revendications } 1, 4 \text{ ou } 5, \text{ caractérisé en ce que la recristallisation ayant pour but d'isoler l'acide perhydroindole carboxylique} - 2 (2S, 3aS, 7aS) \text{ à partir du mélange réactionnel obtenu après réduction catalytique de l'acide indoline carboxylique} - 2 (S) \text{ s'effectue en utilisant comme solvant le mélange dioxanne-eau.}$

7/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (S)] - 2 \text{ propionyl} (S)] - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2S, 3aS, 7aS), \text{ selon l'une des revendications } 1, 4, 5 \text{ ou } 6, \text{ caractérisé en ce que la séparation de l'acide indoline carboxylique} - 2 (2S) \text{ du mélange des deux isomères de l'acide indoline carboxylique} - 2 (R, S) \text{ est réalisée par addition du dit-mélange à une solution de } (+) \alpha \text{ méthyl benzylamine dans un alcool aliphatique inférieur pour obtenir un précipité du sel de l'acide indoline carboxylique} - 2 (S) \text{ avec la } (+) \alpha \text{ méthyl benzylamine.}$

8/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (S)] - 2 \text{ propionyl} (S)] - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2S, 3aS, 7aS), \text{ selon l'une des revendications } 1, 4, 5, 6 \text{ ou } 7, \text{ caractérisé en ce que la cristallisation du sel de l'acide indoline carboxylique} - 2 (S) \text{ avec la } (+) \alpha \text{ méthyl benzylamine est effectuée dans l'isopropanol.}$

9/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (S)] - 2 \text{ propionyl} (S)] - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2S, 3aS, 7aS), \text{ selon l'une des revendications } 1, 4, 5, 6, 7 \text{ ou } 8, \text{ caractérisé en ce que la réduction de l'acide indole carboxylique} - 2, \text{ ou de l'un de ses esters en acide indoline carboxylique} - 2 \text{ ou en l'un de ses esters s'effectue par le couple étain/acide chlorhydrique en milieu d'alcool aliphatique inférieur.}$

10/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (S)] - 2 \text{ propionyl} (S)] - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2S, 3aS, 7aS), \text{ selon l'une des revendications } 1, 4, 5, 6, 7, 8 \text{ ou } 9, \text{ caractérisé en ce que la condensation de l'acide pyruvique avec l'ester éthylique de la L-Norvaline sous hydrogénation, s'effectue sous une pression d'hydrogène comprise entre } 20 \text{ et } 60 \text{ bars.}$

11/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (S)] - 2 \text{ propionyl} (S)] - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2S, 3aS, 7aS), \text{ selon l'une des revendications } 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9 \text{ ou } 10 \text{ caractérisé en ce que la condensation de l'acide pyruvique avec l'ester éthylique de la L-Norvaline sous hydrogénation, s'effectue à température ordinaire.}$

12/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (S)] - 2 \text{ propionyl} (S)] - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2S, 3aS, 7aS), \text{ selon l'une des revendications } 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 \text{ ou } 11, \text{ caractérisé en ce que la condensation de l'acide pyruvique avec l'ester éthylique de la L-Norvaline sous hydrogénation s'effectue dans l'eau.}$

13/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (S)] - 2 \text{ propionyl} (S)] - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2S, 3aS, 7aS), \text{ selon l'une des revendications } 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 \text{ ou } 12 \text{ caractérisé en ce que la protection de la fonction acide carboxylique de l'acide perhydroindole carboxylique} - 2 (2S, 3aS, 7aS) \text{ préalable à la condensation de ce dernier avec la N-}[(S) \text{ carbéthoxy-1 butyl}] - (S) \text{ alanine de formule (VIII) s'effectue par l'alcool benzyle.}$

14/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (S)] - 2 \text{ propionyl} (S)] - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2S, 3aS, 7aS), \text{ selon l'une des revendications } 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 \text{ ou } 13, \text{ caractérisé en ce que la protection de la fonction acide carboxylique de l'acide perhydroindole carboxylique} - 2 (2S, 3aS, 7aS) \text{ préalable à la condensation de ce dernier avec la N-}[(S) \text{ carbéthoxy-1 butyl}] - (S) \text{ alanine de formule (VIII) s'effectue par l'alcool benzyle, en utilisant comme catalyseur l'acide para toluène sulfonique.}$

15/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (S)] - 2 \text{ propionyl} (S)] - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2S, 3aS, 7aS), \text{ selon l'une des revendications } 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, \text{ ou } 14, \text{ caractérisé en ce que la déprotection de la fonction acide carboxylique de l'acide perhydroindole carboxylique} - 2 (2S, 3aS, 7aS) \text{ faisant suite à la condensation de ce dernier avec la N-}[(S) \text{ carbéthoxy-1 butyl}] - (S) \text{ alanine de formule (VIII) s'effectue par hydrogénation catalytique.}$

16/ Procédé de synthèse industrielle du sel de tert.butylamine de l'acide $\{[(\text{éthoxycarbonyl}) - 1 \text{ butylamino} - (S)] - 2 \text{ propionyl} (S)] - 1 \text{ octahydroindole carboxylique} - 2 (2S, 3aS, 7aS), \text{ selon l'une des revendications } 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 \text{ ou } 15, \text{ caractérisé en ce que la déprotection de la fonction acide carboxylique de l'acide perhydroindole carboxylique} - 2 (2S, 3aS, 7aS) \text{ faisant suite à la condensation de ce dernier avec la N-}[(S) \text{ carbéthoxy-1 butyl}] - (S) \text{ alanine de formule (VIII) s'effectue par hydrogénation catalytique à température et pression ambiantes, en présence de charbon palladié.}$